

Aus dem Institut für Hygiene der Universität
Düsseldorf und dem Medizinischen Institut für
Lufthygiene und Silikoseforschung an der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Quantitative Bestimmung der Ausdehnung von quarztypischen
Gewebsbezirken und Staubablagerungsbezirken in den Lymph-
knoten der Ratte nach intraperitonealer Injektion ver-
schiedener Grubenstäube und TiO_2

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin. Der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gérard Jean-Philippe

1976

INHALTSVERZEICHNIS

I	<u>Einleitung</u>	Seite 1
II	<u>Material und Methodik</u>	Seite 1
III	<u>Resultate</u>	Seite 4
IV	<u>Diskussionen</u>	Seite 5
V	<u>Zusammenfassung</u>	Seite 6
VI	<u>Quellennachweis</u>	Seite 7
VII	<u>Tabellen 1 und 2</u>	



Einleitung

In früheren Untersuchungen (Flasbeck et al. 1973, Rosenstock et al. 1973, Schlipköter et al. 1973, Weber et al. 1973) ist über die Anwendung des sogenannten quantitativen Lymphknoten-testes berichtet worden, der auf der sogenannten Treffer-methode beruht.

Bei dieser Methode wird der prozentuale Anteil der quarz-typischen Nester (Klosterkötter et al. 1959) oder der quarz-typischen Knötchen (Schlipköter et al. 1971 a, b) bzw. quarz-typischen Gewebsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche be-stimmt. Auf diese Weise kann die Stärke der quarztypischen Reaktion quantitativ erfaßt werden. In der vorliegenden Arbeit sollte die Stärke der quarztypischen Reaktion nach intraperitonealer Injektion von vier verschiedenen Gruben-stäuben in den Mediastinal- und Leberlymphknoten von Ratten in vier Versuchsreihen erfaßt werden. Zusätzlich sollte die Ausdehnung der Staubablagerungsbezirke bestimmt werden.

Als Vergleichsgruppe diente eine Versuchsgruppe, die TiO_2 intraperitoneal erhalten hatte.

Material und Methodik

Als Versuchstiere wurden weibliche, etwa 180 g schwere Albinoratten (Wistar-W.U. Kissler) aus der Koloniezucht der Fam. S. Ivanovas genommen, die eine einmalige intra-peritoneale Injektion einer der in Tabelle 1 und 2 auf-geführten Grubenstäube bzw. TiO_2 erhalten hatten. Jedem Tier wurden 50 mg Staub verabfolgt, der in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung mit Tween 80 (0,5 %) suspendiert worden war. 25 Monate nach Versuchsbeginn wurden die Tiere getötet.

Die Versuchsreihe 1 (TiO_2) enthielt 5 Versuchstiere, die Versuchsreihe 2 (310 E 22) setzte sich aus 3 Versuchstieren zusammen, die Versuchsreihe 3 (310 E 32) aus 7 Versuchstieren, die Versuchsreihe 4 (310 E 42) aus 5 Versuchstieren und die Versuchsreihe 5 (310 E 52) aus 6 Tieren.

Die Mediastinallymphknoten (Kollektiv I) sowie die Leberlymphknoten (Kollektiv II) wurden histologisch untersucht und ausgewertet. Fixiert wurden die Lymphknoten in Bouinscher Lösung, eingebettet wurden sie in Paraplast. Die 5 μm dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und mit Azan nach M. Heidenhain gefärbt; zur Darstellung der retikulären Fasern wurden die Silberimprägnierung nach Gomori und zur Darstellung von Eisen in den Präparaten die Turnbullblau-methode angewandt. Zur quantitativen Auswertung wurden nur die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte genommen.

Die Bestimmung der Gesamtfläche der Lymphknoten erfolgte bei 3-facher Vergrößerung durch das Objektiv und 10-facher Vergrößerung durch das Okular (Vergrößerung I), die Bestimmung der Fläche der quarztypischen Gewebsbezirke und der Staubablagerungsbezirke bei 10-facher Vergrößerung durch das Objektiv und 10-facher Vergrößerung durch das Okular (Vergrößerung II). In das Okular war ein Netzmikrometer mit der Fläche von 10 mm x 10 mm eingebaut worden, das in 25 Netzquadrate unterteilt war. Der Abstand der Gitterpunkte betrug mithin 2 mm. Durch Eichung mit einem Objektmikrometer konnte festgestellt werden, daß einem Treffer bei Vergrößerung I (Objektiv 3 x, Okular 10 x) $178,1 \text{ mm}^2$, bei Vergrößerung II (Objektiv 10 x, Okular 10 x) $15,6 \text{ mm}^2$ entsprachen. Mit dem Umrechnungsfaktor $U = \frac{178,1}{15,6} = 11,4$ konnte aus den Trefferzahlen über den quarztypischen Gewebsbezirken und den Staubablagerungsbezirken des betreffenden Lymphknotens

der prozentuale Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke und der Staubablagerungsbezirke an der Gesamtfläche des Lymphknotens berechnet werden.

Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

Bei jedem Versuchstier des Kollektivs I (Mediastinallymphknoten) wurden von jedem einzelnen Lymphknoten die Treffer über der Gesamtlymphknotenfläche P sowie die Treffer über den quarztypischen Gewebsbezirken P_{qu} und Staubablagerungsbezirken P_{st} gezählt. Daraus wurde der prozentuale Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke und Staubablagerungsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche berechnet und in den Tabellen 1 und 2 eingetragen. Die Anzahl der Treffer über den einzelnen Lymphknoten wurde zu je einem Wert addiert. Aus den gewonnenen Summen wurden die prozentualen Anteile der quarztypischen Gewebsbezirke und der Staubablagerungsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche berechnet. Sie bildeten die Grundlage für die statistische Auswertung. Es wurde die einfache Varianzanalyse durchgeführt. Um eine bessere Varianzhomogenität zu erreichen, wurden die Werte $\arcsin$ transformiert. Ein Ergebnis wurde dann als signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit P kleiner als 0,05 war. Bei den Versuchstieren des Kollektivs II (Leberlymphknoten) wurden nur die quarztypischen Gewebsbezirke berücksichtigt.

Resultate

Die Ergebnisse der Untersuchungen, d. h. die Werte für die prozentualen Anteile der quarztypischen Gewebsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche, sind in den Tabellen 1 und 2 eingetragen. In Tabelle 1 (Kollektiv I, Mediastinallymphknoten) und Tabelle 2 (Kollektiv II, Leberlymphknoten) sind die Ergebnisse der Treffermethode niedergelegt.

Spalte 1 enthält die Nummer der Versuchsreihe, Spalte 2 die Staubart, Spalte 3 die Treffer über der gesamten Lymphknotenfläche, Spalte 4 die Treffer über den quarztypischen Gewebsbezirken, Spalte 5 den prozentualen Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke an der gesamten Lymphknotenfläche, Spalte 6 schließlich enthält die Treffer über den Staubablagerungsbezirken und Spalte 7 den prozentualen Anteil der Staubablagerungsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche. In Tabelle 2 sind diese beiden letzten Spalten nicht enthalten.

Aus Tabelle 1 und 2 läßt sich entnehmen, daß die durch die einzelnen Grubenstäube bedingte quarztypische Reaktion unterschiedlich stark ist. Die Trefferzahlen über der Gesamtlymphknotenfläche und den quarztypischen Gewebsbezirken der Mediastinallymphknoten sowie die Trefferzahlen über den quarztypischen Gewebsbezirken der Leberlymphknoten unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander ($P < 0,05$).

Die Trefferzahlen über der Gesamtlymphknotenfläche der Leberlymphknoten und über den Staubablagerungsbezirken der Mediastinallymphknoten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch die übrigen Werte unterschieden sich statistisch nicht voneinander.

Diskussion

Von den fünf Parametern, der Gesamtlymphknotenfläche, der Fläche der quarztypischen Gewebsbezirke und des prozentualen Anteils der quarztypischen Gewebsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche sowie der Fläche der Staubablagerungsbezirke und des prozentualen Anteils der Staubablagerungsbezirke an der Gesamtlymphknotenfläche ist die Gesamtlymphknotenfläche bei konventionell gehaltenen Tieren nicht zu verwenden. Denn die Größe der Lymphknoten kann durch das Vorliegen oder Fehlen einer Infektion sehr starken Veränderungen unterliegen. So kann eventuell ein sehr großer Lymphknoten keine oder nur sehr wenige quarztypische Gewebsbezirke bzw. Staubablagerungsbezirke enthalten.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen erkennen, daß die durch die verschiedenen Quarzstäube bedingte quarztypische Reaktion bei den einzelnen Versuchsgruppen unterschiedlich groß ist. Diese Unterschiede lassen sich statistisch sichern. Eine Ursache für diese unterschiedliche Wirkung der vier Grubenstäube konnte nicht gefunden werden. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Stärke der quarztypischen Reaktion und dem Quarzgehalt der verschiedenen Grubenstäube statistisch zu sichern, sollten Versuche mit einer größeren Tierzahl je Versuchsgruppe und größeren Unterschieden im Quarzgehalt der zu untersuchenden Stäube durchgeführt werden.

Statistisch signifikante Unterschiede in der Ausdehnung der Staubablagerungsherde in den Mediastinallymphknoten konnten bei den fünf Versuchsreihen nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung

Weiblichen Ratten, die in 5 verschiedenen Versuchsreihen zusammengefaßt worden waren, wurde einer der vier in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Grubenstäube bzw. TiO_2 intraperitoneal verabfolgt.

Es sollte untersucht werden, ob die 4 verschiedenen Grubenstäube eine unterschiedlich starke "quarztypische Reaktion" in den Mediastinal- und Leberlymphknoten hervorrufen. Ferner sollte an den Mediastinallymphknoten geprüft werden, ob sich die durch die verschiedenen Grubenstäube und das TiO_2 gebildeten Staubablagerungsherde in ihrer Ausdehnung voneinander unterscheiden.

Es konnte festgestellt werden, daß die durch die 4 verschiedenen Grubenstäube bedingte quarztypische Reaktion unterschiedlich stark war. Diese Unterschiede ließen sich statistisch sichern. Eine Ursache für diese unterschiedliche Wirkung der 4 Grubenstäube konnte nicht eruiert werden. Statistisch signifikante Unterschiede in der Ausdehnung der Staubablagerungsherde konnten bei den 5 Versuchsreihen nicht festgestellt werden.

Quellennachweis

FLASBECK, R. / W.HILSCHER / H.-W.SCHLIPKÖTER / G.GAUß

Quantitative Bestimmung der Ausdehnung von
Veränderungen in den Lymphknoten der Ratte
nach einmaliger i. p. Gabe verschiedener
Substanzen.

In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem
Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung
im Steinkohlenbergbau.

Bd. 9, S. 159/65

Essen: Verlag Glückauf 1973

ROSENSTOCK, J. / W.HILSCHER / H.-W.SCHLIPKÖTER /
G.GAUß / H.STEIGER

Veränderungen in den Mediastinallymphknoten
der Ratte nach Gabe von Stäuben, die aus einer
menschlichen Silikose-Lunge isoliert worden
waren; Untersuchungen mit dem quantitativen
Lymphknotentest.

In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem
Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung
im Steinkohlenbergbau.

Bd. 9, S. 167/71

Essen: Verlag Glückauf 1973

SCHLIPKÖTER, H.-W. / W.HILSCHER / G.GAUß / F.POTT

Veränderungen in den Lymphknoten der Ratte
nach i. p. Gabe verschiedener Stäube.

In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem
Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung
im Steinkohlenbergbau.

Bd. 8, S. 143/48

Essen: Verlag Glückauf 1971

SCHLIPKÖTER, H.-W. / W. HILSCHER / G. GAUß / F. POTT

Veränderungen in den Lymphknoten der Ratte
nach Gabe von Stäuben, die aus einer mensch-
lichen Silikose-Lunge isoliert worden sind.

In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem
Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung
im Steinkohlenbergbau.

Bd. 8, S. 149/52

Essen: Verlag Glückauf 1971

WEBER, A. / W. HILSCHER / H.-W. SCHLIPKÖTER / H. STEIGER /
G. GAUß

Ein quantitativer Lymphknotentest;
Untersuchungen an Lymphknoten von Wistarratten
nach i. p. Gabe von quarzhaltigen Stäuben und
Rutil.

In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem Gebiet
der Staub- und Silikosebekämpfung im Stein-
kohlenbergbau.

Bd. 9, S. 145/57

Essen: Verlag Glückauf 1973

TABELLE 1

Versuchsreihe	Staubart	Treffer über der ges. Lymphknotenfläche	Treffer über den quarztypischen Gewebsbezirken	%Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke an der ges. Lymphknotenfläche	Treffer über den Staubablagerungsbezirken	%Anteil der Staubablagerungsbezirke an der ges. Lymphknotenfläche
1	TiO ₂	83 60 41 80 102	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	55,5 119 102 82 110	5,8 17,3 21,7 8,9 9,4
2	310 E 22	28,5 46 26,5	1,5 4,5 6,5	0,5 0,9 2,1	45,5 84 11	13,9 15,9 3,6
3	310 E 32	117 67 22,5 43,5 27 1,5 5	39,5 11 5 4 4,5 0 2,5	2,9 1,4 1,9 0,8 1,5 0 4,4	76,5 121 29,5 90 27 4 15	5,7 15,7 11,4 18,0 8,7 23,2 26,1

TABELLE 1 (Forts.)

Versuchs- reihe	Staubart	Treffer über der ges. Lymphknoten- fläche	Treffer über den quarz- typischen Gewebsbezirken	%Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke an der ges. Lymphknotenfläche	Treffer über den Staubab- lagerungs- bezirken	%Anteil der Staubablagerungs- bezirke an der ges. Lymphknoten- fläche
4	310 E 42	25 31 74 79 29	10 11 3 19,5 25,5	3,5 3,1 0,4 2,2 7,7	64 29 42 44 44	22,3 8,1 4,9 4,9 13,2
5	310 E 52	34,5 67 66 67 44,5 132,5	39 6,5 61,5 41,5 15 89	9,8 0,8 8,1 5,4 2,9 5,9	72 46 62 27 30 92	18,2 6,0 8,2 3,5 5,9 6,1

TABELLE 2

Versuchs- reihe	Staubart	Treffer über der ges. Lymphknoten- fläche	Treffer über den quarz- typischen Gewebsbezirken	%Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke an der ges. Lymphknotenfläche
1	TiO ₂	47 43 18,5 - 38	0 0 0 - 0	0 0 0 - 0
2	310 E 22	20 20 43	18,5 9,5 14	8,1 4,1 2,8
3	310 E 32	39 8,5 5 13,5 - 12 -	30 4 5 6 - 75 -	6,7 4,1 8,7 3,9 - 5,4 -

TABELLE 2 (Forts.)

Versuchs- reihe	Staubart	Treffer über der ges. Lymphknoten- fläche	Treffer über den quarz- typischen Gewebsbezirken	%Anteil der quarztypischen Gewebsbezirke an der ges. Lymphknotenfläche
4	310 E 42	23 32 63 52,5 64	18,5 14,5 51 66 5,5	7,0 3,9 7,0 10,9 0,8
5	310 E 52	33,5 38 40 48 15,5 69	10 68 102 101 1,5 80,5	27,5 15,6 22,2 18,3 0,8 10,2

Herrn Prof. Dr. med. Schlipköter danke ich sehr herzlich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Hilscher für die gute Unterstützung und die vielen wichtigen Anregungen und Verbesserungen.

Desgleichen danke ich Frau Krämer für ihre Unterstützung bei der statistischen Berechnung sowie allen anderen Mitarbeitern.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

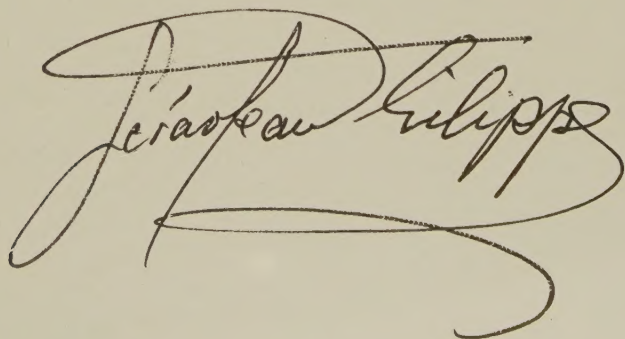
Referent
gez.:
Prof.Dr. med. Hilscher

gez.:
Prof.Dr. von Harnack

Koreferent
gez.:
Prof.Dr. med. Huth

LEBENS LAUF

Gérard Jean-Philippe,	geboren am 21. Juli 1940 in Les Cayes, Haiti
von 1947 - 1953	Grundschule in Les Cayes, Haiti
von 1953 - 1962	Gymnasium Toussaint Louverture in Port-au-Prince, Haiti
von 1963 - 1964	Anthropologie-Studium an der Universität Port-au-Prince, Haiti
von 1965 - 1966	Sprachstudium in der Bundesrepublik Deutschland
von 1966 - 1967	Studium an dem Studiencolleg der Universität Mainz
Sommersemester 1967	Naturwissenschaft an der Universität Mainz
Wintersemester 67/68	wurde ich zum Studium der Medizin zugelassen an der Universität Mainz
Sommer 1970	Ärztl. Vorprüfung - Physikum - Universität Mainz
Sommersemester 1971	Wechsel an die Universität Düsseldorf
Wintersemester 73/74	Med. Staatsexamen Universität Düsseldorf

A large, stylized handwritten signature in dark ink, reading 'Gérard Jean-Philippe'. The signature is written in a cursive, flowing style with long, sweeping strokes, particularly in the 'G' and the final flourish.

